海南省新生儿先天性心脏病筛查-诊断-评估适宜技术的应用

张笃飞 [1]*，陈仁伟 [2]，莫泽来 [3]，羊玲 [4]，王亚洲 [1]，王海凡 [2]

基金项目：2019 年海南省基础与应用基础研究计划（自然科学领域）高层次人才项目（2019RC392）

1. 570000 海南省海口市，海南省妇女儿童医学中心-海南省儿童医院心血管内科
2. 570000 海南省海口市，海南省妇女儿童医学中心-海南省儿童医院心胸外科
3. 570000 海南省海口市，海南省妇女儿童医学中心-海南省儿童医院超声医学科
4. 570000 海南省海口市，海南省妇女儿童医学中心-海南省儿童医院新生儿科
*通信作者：张笃飞，主任医师，E-mail：freezdfei@163.com

【摘要】　背景　先天性心脏病（CHD）为全球主要的出生缺陷类型之一，是导致儿童死亡的主要原因，然而 CHD 的延迟诊断现状不容乐观，早发现、早诊断、早治疗儿童 CHD 成为热点研究问题。**目的**　通过在海南建立与应用新生儿 CHD 筛查-诊断-评估适宜技术体系，评价此技术的运行效果，为进一步推广此技术提供依据。**方法**　在海南省 17 个市县所有助产机构，及当地的新生儿科或 NICU，筛查人员采用双指标即心脏听诊和经皮脉搏血氧饱和度（POX）对出生后 6 至 72 小时的活产新生儿进行筛查。1 项以上指标阳性者为筛查阳性。由海南省卫生健康委员会认证的 31 家诊断机构对筛查阳性活产新生儿进行超声心动图诊断。经认证的 6 家三级甲等医院中具备相应资质的儿童心血管内、外科医生对诊断结果进行审核和必要的再评估，根据病情提出相应的医疗干预建议，或实施治疗。筛查、诊断、评估与治疗的数据通过新生儿先天性心脏病筛查工作信息管理系统进行网络化填报、上传及管理。**结果**　2020 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日海南省活产新生儿数为 206761 例，204442 例活产新生儿参加本项目的 CHD 筛查，整体筛查率为 98.87%（204442/206761），筛查阳性 5847 例，筛查阳性率 2.86%（5847/204442）；经超声心动图检查共确诊为 CHD 527 例，CHD 的患病率为 2.58‰（527/204442），其中房间隔缺损为最常见的 CHD 病变，其构成比为 38.14%。非显著型 CHD291 例，占 55.22%；显著型 CHD142 例，占 26.94%；严重型 CHD88 例，占 16.70 %；危重型 CHD 6 例，占 1.14 %。心脏听诊、POX 和双指标联合检测出 CHD 的敏感度分别为 67.93%、37%和 93.35%，特异度分别为 98.07%、99.28%和 97.3%；重症 CHD（严重型与危重型）初筛时出现双指标均阳性的比率明显高于单一指标阳性者，差异有统计学意义（χ^2=13.053，P=0.001）；所有诊断为 CHD 的患儿均接受了评估，94 例重症 CHD 患儿均得到及时治疗，死亡 4 例，0-1 岁儿童 CHD 的标准化死亡率为 1.93/10 万（4/206761），重症 CHD 的病死率为 4.26%（4/94）。**结论**　双指标法筛查新生儿 CHD 无创、简便、易操作及可靠，因此利于推广。建立新生儿 CHD 筛查-诊断-评估适宜技术体系有利于及时诊治 CHD，尤其是及时救治重症 CHD，利于降低死亡率，故此适宜技术体系的建立有着重要的意义。

【关键词】先天性心脏病；筛查；经皮脉搏血氧饱和度；心脏听诊；超声心动图
【中图分类号】

Appropriate technology for screening, diagnosis and evaluation of congenital heart disease in neonates in Hainan Province

ZHANG Dufei[1*],CHEN Renwei[2],MO Zelai[3],YANG Ling[4],WANG Yazhou[1],WANG Haifan[2]
1.Department of CardiovascularMedicine,Hainan Women and Children's Medical Center-Hainan Provincial Children's Hospital, Haikou 570000,China
2.Department of Cardiac Surgery,Hainan Women and Children's Medical Center-Hainan Provincial Children's Hospital, Haikou 570000,China
3.Department of Ultrasound Medicine,HainanWomenand Children's Medical Center-Hainan Provincial Children's Hospital,Haikou570000,China
4.Department ofNeonatology,Hainan Women and Children's Medical Center-Hainan Provincial Children's Hospital, Haikou 570000,China
***Corresponding author:**ZHANGDufei,Chief physician,E-mail:freezdfei@163.com

[Abstract]　Background　Congenital heart disease (CHD) is one of the major types of birth defects in the world,and it is one of the the main causes of death in children. However, the status quo of delayed diagnosis of CHD is not optimistic,and early detection,diagnosis and treatment of children with CHD has become a hot research issue.**Objective**　Via establishing and applying an appropriate technology system for screening-diagnosis-evaluation of neonatal CHD in Hainan,the operation effects of this technology system

wereevaluated to provide basis for a further promotion.**Methods** At all delivery institutions of 17 cities and counties in Hainan province,as well as the local neonatology departments or NICUs, the screening staff use 2 indicators,namely cardiac auscultation and pulse oximetry(POX), to screen the live newborns within 6~72 hoursafter birth.Anyabnomal results of the 2 indicators were considered to be screened-positive.AS the diagnosis institutions authorized by Hainan Provincial Health Commission,31 hospitals were responsible for the echocardiography examinations for the screened-positive live newborns.The qualified cardiovascular physicians and cardiac surgeons of the six certifiedtertiary hospitals checked the diagnosis results and made necessary re-evaluations,and then made medical intervention suggestions according to the conditions,or implement treatments.Data of screening,diagnosis,evaluation and treatment were filled in,uploaded and managed online through the neonatal CHD screening informations management network. **Results** From January 1,2020 to December 31,2021,the count of live newborns in Hainan province was 206761.Among these,204442 live newborns participated in this screening project,providing an overall screening rate of 98.87%(204442/206761).5847 cases were screened-positive,providing ascreened-positive rate of 2.86%(5847/204442).A total of 527 cases with CHD were confirmed by echocardiography examinations,providing a CHD prevalence of 2.58‰(527/204442),and atrial septal defect was the most common CHD lesion with a composition ratio of 38.14%.The proportion of insignificant,significant,seriousand critical CHD was55.22%(291/527),26.94%(142/527),16.70%(88/527) and 1.14%(6/527),respectly.The sensitivity of auscultation,POX and 2 indicators combination for CHD detection was 67.93%,37% and 93.35%,respectively,and the specificity was 98.07%,99.28% and 97.3%,respectively.At the initial screening,the ratio of both positive in 2 screening indicators of children with severe CHD(serious and critical CHD) was higher than that of positive in single indicator,the difference was statistically significant(χ^2=13.053,P=0.001).All children with CHD were evaluated,94 cases of children with severe CHD were treated promptly.4 casesof children with severe CHD died,the standardized mortality of children aged 0-1 years with CHD was 1.93/100,000 (4/206,761),and the case fatality rate of children with severe CHD was 4.26%(4/94). **Conclusion** Two indicatorscombination for CHD screening is non-invasive,simple,easy to operate and reliable,so that it is worth to be promoted.It is of great significance to establish an appropriate technology system for screening-diagnosis-evaluation of neonatal CHD,for which is conducive to timely diagnose and treat the children with CHD,especially the children with severe CHD,so as to reduce mortality.

Key words Congenital heart disease;screening;pulseoximetry;cardiacauscultation;echocardiography

过去 40 年，中国先天性心脏病(congenital heart disease，CHD)出生总患病率持续上升[1]。随着医疗技术能力的提升，CHD 治疗成功率不断提升。海南是中国最南端的不发达省份，小儿 CHD 的筛查与诊疗技术开展较迟，导致相当数量的 CHD 患儿得不到及时救治。因此本研究建立新生儿 CHD 筛查-诊断-评估适宜技术体系，推广应用于海南省，以期获取海南省的新生儿 CHD 的流行病学资料，早期发现与救治新生儿 CHD，并为海南省政府的卫生部门制订关于新生儿 CHD 的管理政策提供额外的支持。

1 方法

1.1 研究设计 本项目为国家卫生健康委员会司（局）颁布的关于《新生儿 CHD 筛查项目工作方案》［2018］68 号项目的一部分。本项目课题的设计如下：(1)筛查程序：由经过培训合格的具有相应能力的医师或护士，在获得监护人知情同意并签署海南省卫生健康委员会办公室专门印制的《海南省新生儿 CHD 筛查家长告知书》后，采用双指标法即心脏听诊和经皮脉搏血氧饱和度(pulse oximetry，POX)测定，对出生后 6-72 小时内的活产新生儿进行 CHD 筛查；(2)诊断程序：由海南省卫生健康委员会认证的全省 31 家具备新生儿 CHD 诊断资质的医疗机构对筛查阳性活产新生儿进行超声心动图诊断，出具“超声心动图诊断报告单”并解释诊断结果；筛查阴性活产新生儿在 3 至 12 个月的随访过程中如有 CHD 症状时亦在诊断机构接受超声心动图检查；(3)评估程序：由海南省卫生健康委员会认证的全省 6 家三级甲等医院（海南省妇女儿童医学中心、海南医学院第一附属医院、海南医学院第二附属医院、海南省人民医院、海口市人民医院、三亚市妇幼保健院）中具备相应资质的儿童心血管内、外科医生对诊断结果进行审核和必要的再评估，根据病情提出相应的医疗干预建议，或实施治疗；(4)

评介程序：评介筛查率、筛查阳性率、转诊到位率、筛查阳性心脏超声检查率、阳性确认率、CHD 患病率、死亡率；评价 2 项 CHD 筛查指标在海南省 17 个市县助产机构及新生儿重症监护病房筛查 CHD 的敏感度及特异度；

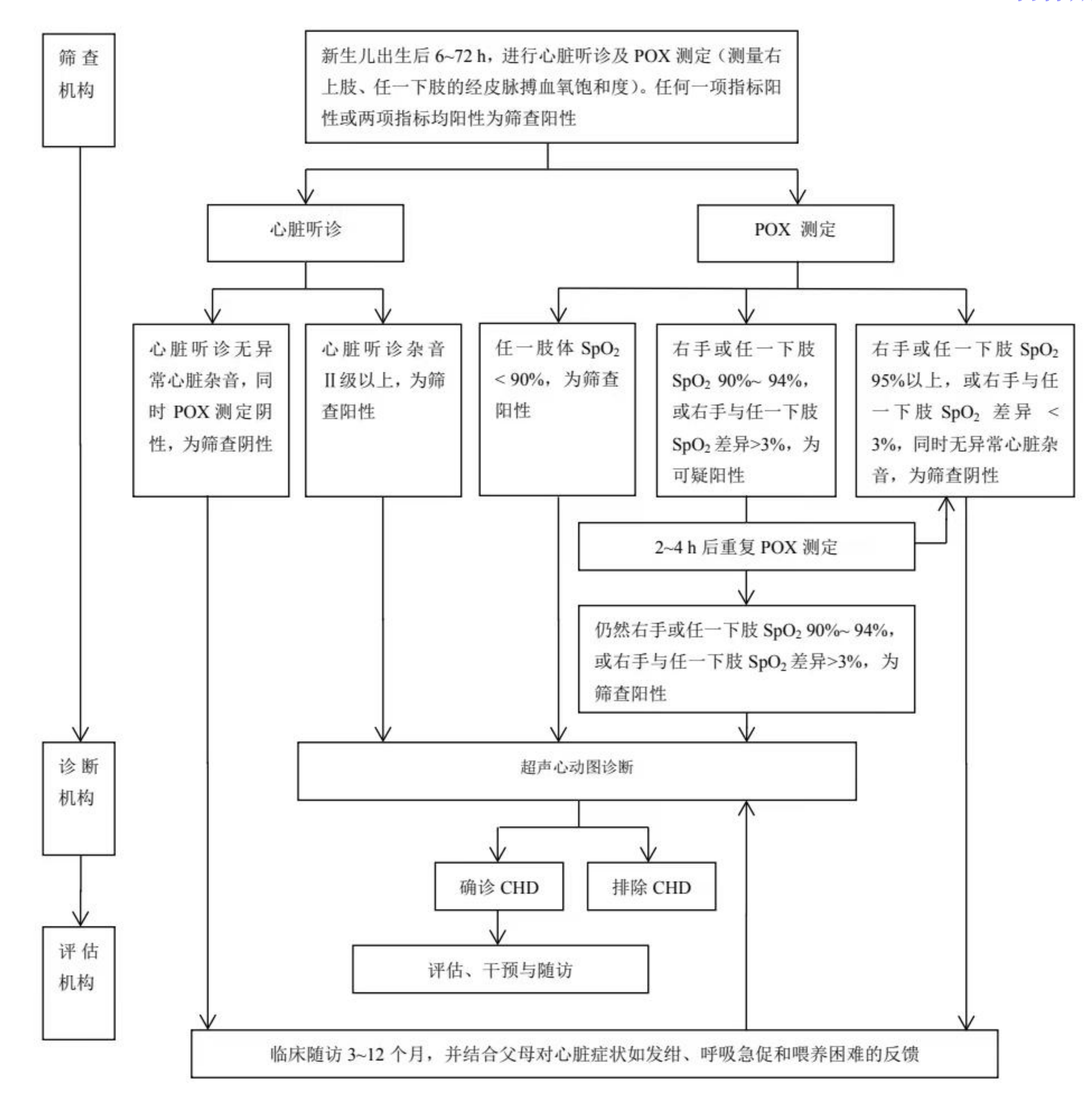
1.2 筛查场所 海南省 17 个市县（海口市、文昌市、儋州市、万宁市、五指山市、东方市、三亚市、琼海市、澄迈县、定安县、屯昌县、保亭县、琼中县、昌江县、乐东县、临高县、陵水县）的所有助产机构，及当地的新生儿科或 NICU。

1.3 CHD 筛查-诊断-评估体系的培训及职责 本项目以海南省妇女儿童医学中心为主导，在各市县开展培训，培训内容按国家卫生健康委员会司（局）颁布的关于《新生儿 CHD 筛查项目工作方案》[2018]68 号的要求，进行 2 项 CHD 筛查指标即心脏杂音听诊和 POX 测定的标准化培训。

1.3.1 筛查机构的职责 筛查人员按标准程序对活产新生儿进行筛查，并将姓名、年龄、民族、居住地及筛查结果等录入专用的新生儿 CHD 筛查网络系统，对筛查阳性者，及时告知监护人，1 周内转诊至新生儿 CHD 诊断机构，对筛查阴性者，告知注意随访。

1.3.2 诊断机构的职责 诊断机构的超声医师以全国新生儿 CHD 筛查项目管理办公室发布的《新生儿 CHD 诊断手册（2018 年版）》为诊断蓝本，以二维超声及彩声多普勒相结合检查，采用先天性心脏病的顺序节段分析法，对筛查阳性的新生儿进行超声心动图诊断。诊断结果录入专用的新生儿 CHD 筛查网络系统。

1.3.3 评估机构的职责 6 所评估机构对全省的超声心动图诊断为 CHD 的新生儿进行严重程度评估，根据病情提出相应的医疗干预建议，或实施治疗并录入相应治疗结果的信息。本适宜技术的流程图见图 1。



注：POX=经皮脉搏血氧饱和度测定，SpO_2=经皮脉搏血氧饱和度，CHD=先天性心脏病

图 1 CHD 筛查-诊断-评估适宜技术流程图

Figure 1 protocol of appropriate technology for screening, diagnosis and evaluation of CHD

1.4　研究对象与标准

1.4.1　筛查对象与筛查阳性标准　纳入 2020 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日在海南省 17 个市县所有助产机构出生的 6~72h 内的活产新生儿，包括因病情需要而转诊至当地新生儿科或 NICU 者，进行 CHD 筛查。心脏杂音听诊和 POX 任何一项筛查阳性者，或 2 项指标同时阳性者，均为筛查结果阳性，而 2 项指标均阴性者，为筛查结果阴性[2]。任何一项指标阳性是指：(1) 心脏杂音听诊--在安静环境下仔细听诊，在任一瓣膜听诊区、任一心动周期（收缩期、舒张期或整个心动周期）发现 2 级以上杂音者；或 (2) POX 测定--右手和任一足经皮血氧饱和度低于 90%者；右手或任一足经皮血氧饱和度为 90~94%，或右手与任一足经皮血氧饱和度差异>3%者，于 2~4 小时内重复测定后，结果无变化者[2]。

1.4.2 CHD 的纳入和排除标准：以超声心动图检查诊断为“金标准”，纳入符合 CHD 的患儿，并结合 CHD 严重程度分类方法[3,4]，将 CHD 分为以下严重程度：(1) 非显著型：无临床体征的 CHD，或心脏病变持续不超过 6 个月；(2) 显著型：心脏病变持续 6 个月以上，需要定期监测或药物治疗，但又不属于为严重或危重型；(3) 严重型：心脏病变在 1 岁前需要进行干预（如心脏手术或导管术）；(4) 危重型：导致死亡的 CHD，或在出生后 28 天内需要干预治疗的 CHD。本研究将危重型和严重型患儿归类为重症 CHD，显著型和不显著型归类为轻症 CHD。同时排除：(1) 早产儿动脉导管未闭（接

受早产儿动脉导管结扎术者除外），或经随访在 3 个月龄内自行愈合的动脉导管未闭；(2)不伴内径狭窄的肺动脉分支流速增快；(3)无血流动力学意义的单个畸形（永存左上腔静脉、主动脉弓分支的融合、不伴狭窄的二叶式主动脉瓣）。

1.5　质量控制　(1)第一作者不断与分娩机构保持密切联系，以指导和评估筛查和诊断过程中的问题的解决；(2)数据均上传至新生儿 CHD 筛查工作信息管理系统（https://www.nchd.org.cn/Admin/System/Admins/login）；(3)海南省妇女儿童医学中心的课题组成员负责全省新生儿 CHD 筛查的监督、数据管理等。本研究获得我院伦理委员会的批准（审批号 2021-107）。

1.6　统计学分析　采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料以[n（%）]表示，采用卡方（χ^2）检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计筛查率、筛查阳性率、转诊到位率、筛查阳性心脏超声检查率、阳性确认率、CHD 患病率、死亡率；分别计算筛查指标组合对 CHD 诊断的真阳性、真阴性、假阳性、假阴性、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和约登指数。

2　结果

2.1　筛查的一般情况　2020 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日在海南省活产新生儿数为 206761 例，204442 例活产新生儿参加本项目的 CHD 筛查，其中男性 103317 例，整体筛查率为 98.87%（204442/206761），各市县的活产新生儿数、筛查人数、筛查率见图 2，各市县的筛查率均达标（项目要求筛查率应超过 95%）；筛查阳性 5847 例，筛查阳性率 2.86%（5847/204442）；1 周内转诊至新生儿 CHD 诊断机构进行超声心动图检查 5585 例，转诊到位率 95.5%（5585/5847）；因各种原因（家属观念、就医路途远、小儿过度哭闹不配合检查等），262 例筛查阳性者未在 1 周内行超声心动图检查，在筛查机构的追踪、劝说下，最终在小儿出生 1~2 个月内均接受了超声心动图检查，筛查阳性心脏超声检查率为 100%（5847/5847）；经超声心动图确诊为 CHD 492 例，阳性确认率为 8.41%（492/5847）；筛查阴性者在 3 至 12 个月的随访过程中，有 35 例发现了 CHD 症状并行超声心动图检查确诊为 CHD，共 527 例确诊，CHD 患病率为 2.58‰（527/204442）。

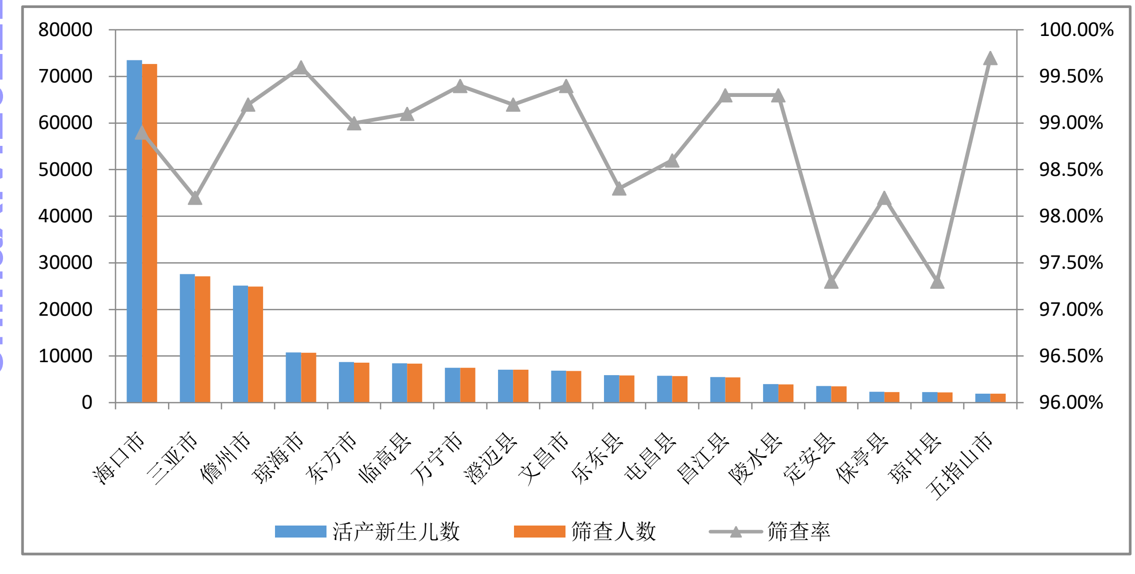


图 2 海南省 17 市县的活产新生儿数、筛查活产新生儿数及筛查率

Figure 2: Count of live births and screened live births, and screening rate of 17 cities and counties in Hainan Province

2.2　新生儿 CHD 的诊断与构成　在确诊的 527 例 CHD 中，房间隔缺损 201 例，构成比为 38.14%，为最常见的 CHD 类型。新生儿 CHD 类型分布情况见表 1。非显著型 CHD 291 例，占 55.22%；显著型 CHD 142 例，占 26.94 %；严重型 CHD 88 例，占 16.70 %；危重型 CHD 6 例，占 1.14 %。随访过程中诊断的 35 例 CHD 患儿，分别为房间隔缺损 16 例，动脉导管未闭 10 例，室间隔缺损 4 例，肺动脉瓣狭窄 3 例，主动脉缩窄 1 例，部分型肺静脉异位引流 1 例，均属于轻症 CHD。

表 1　新生儿 CHD 类型分布情况

Table 1　Subtypes of CHD newborns in Hainan

类型	例数[n（%）]
房间隔缺损	201（38.14）
室间隔缺损	135（25.62）

动脉导管未闭	104（19.73）
肺动脉瓣狭窄	17（3.22）
部分型肺静脉异位引流	10（1.89）
法洛氏四联症	9（1.71）
部分型房室间隔缺损	7（1.33）
主动脉缩窄	5（0.95）
主动脉弓离断	5（0.95）
完全型肺静脉异位引流	4（0.76）
完全型大动脉转位	4（0.76）
肺动脉瓣闭锁	4（0.76）
单心室	3（0.57）
右心室双出口	2（0.38）
完全型房室间隔缺损	2（0.38）
先天性右位主动脉弓	2（0.38）
先天性二尖瓣裂	1（0.19）
左室流出道狭窄	1（0.19）
主动脉肺动脉间隔缺损	1（0.19）
先天性双主动脉弓	1（0.19）
肺动脉吊带	1（0.19）
主动脉弓狭窄	1（0.19）
左心室双出口	1（0.19）
先天性主动脉瓣狭窄	1（0.19）
先天性主动脉瓣二叶瓣畸形	1（0.19）
先天性三尖瓣狭窄	1（0.19）
先天性肺动脉缺如	1（0.19）
先天性头臂动脉畸形	1（0.19）
先天性肺动脉异常	1（0.19）
合计	527（100）

注：大多数患者只有一种类型的畸形，其中少数患者有多种类型的畸形，为了统计方便，只有一种主要畸形包括在内。主要畸形是指对血流动力学影响最大或需要初步治疗，无统计的畸形，如室间隔缺损合并小房间隔缺损，将统计室间隔缺损，不将小房间隔缺损纳入统计；完全型大动脉转位合并室间隔缺损时，完全型大动脉转位将被计数，而室间隔缺损将不再被包括在统计数据中。

2.2　CHD 各筛查指标的价值　心脏听诊筛查阳性 4295 例，确诊 CHD 358 例；POX 筛查阳性 1661 例，确诊 CHD 195 例；双指标均阳性 109 例，确诊 CHD 61 例；双指标联合筛查阳性 5847 例，确诊 CHD 492 例。单纯心脏听诊、单纯 POX 和双指标联合筛查 CHD 的敏感度分别为 67.93%、37%和 93.35%，特异度分别为 98.07%、99.28%和 97.3%。双指标联合筛查检出 CHD 的敏感度高于单纯心脏听诊及单纯 POX 筛查，而特异度相近。各指标对新生儿 CHD 的筛查价值见表 1。

表 2　各指标对新生儿 CHD 的检测价值

Table 2　Values of different indicators for neonatal CHDdectetion

筛查指标	真阳性(n)	假阳性(n)	真阴性(n)	假阴性(n)	敏感度(%)（95%CL）	特异度(%)（95%CL）	阳性预测值(%)（95%CL）	阴性预测值(%)（95%CL）	约登指数
心脏听诊	358	3937	199978	169	67.93 (63.73-71.87)	98.07 (98.01-98.13)	8.34 (7.53-9.21)	99.92 (99.90-99.93)	0.66
POX	195	1466	202449	332	37 (32.89-41.30)	99.28 (99.24-99.32)	11.74 (10.25-13.41)	99.84 (99.82-99.85)	0.36

双指标联合	492	5355	198560	35	93.35 (90.79-95.26)	97.37 (97.30-97.44)	8.41 (7.72-9.16)	99.98 (99.97-99.99)	0.91

2.3 新生儿重症 CHD 与各筛查指标的关系 重症 CHD 患儿共 94 例，其中 29 例重症 CHD 患儿在筛查时仅为心脏杂音听诊阳性，21 例重症 CHD 患儿在筛查时仅为 POX 阳性，44 例重症 CHD 患儿在筛查时双指标均阳性。多组间比较提示重症 CHD 在初筛时出现双指标均阳性的比率明显高于单一指标阳性者，差异有统计学意义（χ^2=13.053，P=0.001），见表 4。

表 3 重症 CHD 与各筛查指标的关系

Table 3 Relationships between severe CHD and different screening indicators

筛查指标	重症 CHD[n（%）]
单纯听诊阳性组	29(30.85)
单纯 POX 阳性组	21(22.34)
双指标均阳性组	44(46.81)
χ^2 值	13.053
P 值	0.001

2.4 治疗与预后 94 例重症（重型与危重型）CHD 患儿均得到及时治疗，其中 90 例患儿行心外科手术治疗，4 例患儿行心内、外科的镶嵌手术治疗。重型 CHD88 例，分别为室间隔缺损 37 例，动脉导管未闭 11 例，法洛四联症 7 例，主动脉缩窄 5 例，先天性肺动脉瓣狭窄 4 例，肺动脉闭锁 4 例，完全型肺静脉异位引流 4 例，先天性主动脉弓断离 3 例，单心室 3 例，完全型房室间隔缺损 2 例，完全性大动脉转位 2 例，先天性肺动脉缺如 1 例，房室间隔缺损 1 例，先天性双主动脉弓 1 例，主动脉肺动脉间隔缺损 1 例，右室双出口 1 例，三尖瓣狭窄 1 例；危重型 6 例，分别为先天性主动脉弓断离 2 例，完全性大动脉转位 2 例，右心室双出口 1 例，动脉导管未闭 1 例；轻症（显著型与非显著型）CHD 433 例，其中显著型 142 例，其中 42 例行心外科手术治疗，23 例行心内科介入治疗，77 例实施药物治疗或密切随访中；非显著型 CHD 291 例，在随访观察中。死亡 4 例，其中 2 例为肺动脉闭锁患者，1 例为单心室患者，1 例为完全型肺静脉异位引流患者，均为重症 CHD 病例，在接受手术后因病情过重而死亡，0-1 岁儿童 CHD 的标准化死亡率为 1.93/10 万（4/206761），重症 CHD 的病死率为 4.26%（4/94）。

3 讨论

CHD 占所有主要先天性异常的近三分之一，为全球主要的出生缺陷类型[5]。然而 CHD 的延迟诊断现状不容乐观，CHD 的延迟诊断在全球高收入和中低收入国家都普遍存在，而 CHD 是导致婴儿死亡的主要原因。在一个高收入国家进行的一项研究显示：延迟诊断的 CHD 比例为 8.9%，包括 10.4%的非紫绀性 CHD，8.7%的紫绀性 CHD[6]。另一项研究显示：危重型 CHD 的延迟诊断比例为 29.5%[7]。在一个低收入和中等收入国家进行的一项研究表明，CHD 的延迟诊断比例为 85.1%，其原因为卫生系统培训不足和社会经济限制[8]。Murni IK 等[9]的研究中，共纳入 838 例儿童 CHD 患者，中位年龄为 2.9 岁（0-17.7 岁），非紫绀型和紫绀型 CHD 患儿中延迟诊断的比例分别为 54.9%和 86.2%，总延迟诊断率为 60.8%，医生延误诊断是最常见的原因，其次是与助产士护理、经济因素、转诊/随访和社会因素相关的延迟诊断。在明确诊断时，已经有 49.4% 的 CHD 患儿发生心力衰竭，15.8%发生了肺动脉高压。可见早期发现与诊治 CHD 非常重要。Stallings EB 等[10]应用美国 19 个出生缺陷监测项目的基于人群的最新监测数据进行统计，在所有参与的项目中发现了 18587 例重症 CHD 病例，总体重症 CHD 患病率为 1.96‰，并结合婴儿和胎儿的重症 CHD 特征，以及同时发生的染色体出生缺陷，更好地了解发生重症 CHD 的风险因素。而且发达国家经验表明，应用基于人群的出生缺陷监测体系，可早期发现与诊治 CHD，并降低 CHD 病死率。因此很有必要在我国开展基于多中心大样本人群的 CHD 的监测体系。

通过本次筛查-诊断-评估适宜技术项目的推广与应用，发现海南 CHD 患病率为 2.58‰，与其它一些地区的报道结果相近[11]。所诊断的 CHD 中，以轻症 CHD 为主，房间隔缺损为最常见类型，构成比为 38.14%，重症 CHD 的患病率 0.46‰（94/204442）。Zhang X 等[12]通过调查 2014-2018 年浙江省出生缺陷监测系统，同样发现儿童 CHD 以轻症为主，房间隔缺损为最常见类型，而重症 CHD 平均患病率为 1.6‰，并随着时间的推移而保持稳定。根据以往的一些研究，中国各地区的 CHD 患病

率从 1.5‰到 16‰不等[11,13-16]。差异主要是轻症 CHD 患病率的不同，而重症 CHD 的患病率保持稳定[17]。中国各地区的 CHD 患病率有较大的差异，还可能是由于某些原因造成的。首先，不同参与机构的 CHD 检出率可能会因诊断方法、选择标准和定义的不同而产生很大的影响；第二，筛查人员技能的差异也会影响 CHD 的检出率；第三，生活环境和遗传因素的多样化也可能导致不同地区 CHD 患病率的不同。与我国以往的研究相比，本项目采用双指标法在海南不同地理地区的所有参与研究机构进行了多中心大样本的活产新生儿 CHD 筛查，本项目基本覆盖海南地区（因距离遥远与交通不便等因素，未能覆盖三沙市），消除了偏倚，并且筛查阴性的新生儿进行了长期随访。值得注意的是，双指标法无创、简便及易操作，2020 至 2021 年应用双指标法在海南地区对活产新生儿进行 CHD 筛查，其总筛查率高达 98.9%，而且各地区的筛查率均达标，说明双指标法适用于在类似海南的偏远地区开展新生儿 CHD 筛查，有积极意义。

本项目所采用的 CHD 筛查方案为心脏听诊联合 POX。听诊心脏杂音是用于筛查新生儿 CHD 的重要手段之一，Song J 等[18]通过筛查温州市的 3327 例新生儿，单纯心脏杂音阳性检出 CHD 的敏感度为 17.3 %，特异度为 99.7 %；本研究中心脏听诊筛查阳性 4295 例，确诊 CHD 358 例，对新生儿 CHD 的筛查的敏感度为 67.93%，特异度为 98.07%，单独应用心脏杂音筛查新生儿 CHD 的敏感度不高，考虑与新生儿期右心功能占优势，左、右半心之间压差不大，导致左、右半心之间的缺损分流量不大，或无高速湍流血流存在，故心脏杂音可不明显、不典型或听不到有关。POX 亦是用于筛查新生儿 CHD 的重要手段之一，POX 可以检测伴有低氧血症的导管依赖型或其它类型的重症 CHD，7 种重症 CHD 已被确定为 POX 筛查的主要靶疾病，分别是左心发育不全综合征、肺动脉闭锁、法洛四联症、肺静脉异位回流、大动脉转位、三尖瓣闭锁和动脉共干[19]。Hu XJ 等[2]通过筛查 2012 年 7 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在上海 15 个医院出生的 167190 例新生儿，发现单纯 POX 筛查新生儿 CHD 的敏感度为 44.3%，特异度为 99.9%。一项 Meta 分析了 2002-2016 年的 22 篇文献，显示 POX 筛查新生儿重症 CHD 综合敏感度和特异度分别为 69%和 99% [20]。本研究中 POX 筛查阳性 1661 例，确诊 CHD195 例，对新生儿 CHD 的筛查的敏感度为 37%，特异度为 99.28%，单独应用 POX 筛查新生儿 CHD 的敏感度不高，考虑与本研究中大部分新生儿 CHD 为非重症 CHD 有关，因为非重症 CHD 往往心内分流量不多、缺损不大、无明显低氧。相关的研究发现通过双指标联合筛查可显著提高对 CHD 的敏感度[2,18]，本研究发现，双指标联合筛查检出 CHD 的敏感度为 93.35%，特异度为 97.37%，与 Hu XJ 等[2]的研究中双指标联合筛查 CHD 的敏感度 93.7%，特异度 98.3%相近，也与 Song J 等[18]研究中双指标联合筛查 CHD 的敏感度 89.9%，特异度 94.7%相近。本研究中双指标联合筛查的敏感度高于任一单独指标，而且其约登指数最大，说明双指标联合筛查的真实性高于任一单独指标。本研究还发现确诊的重症 CHD 患儿，在新生儿期初筛时出现双指标均阳性的比率明显高于单一指标阳性者，考虑与重症 CHD 有较严重的血流动力学异常有关，同时出现心脏杂音及低氧血症。因此，当初筛时有双指标均阳性的新生儿，应引起高度重视并建议优先行超声检查确认。但部分重症 CHD 可能仅表现为单一筛查指标阳性，如分流量较大的室间隔缺损、房间隔缺损等 CHD 患儿，在安静状态下心腔内为左向右分流，因此在筛查时仅有心脏杂音，而无低氧血症；而肺静脉异位引流的 CHD 患儿，如果心内分流量小，临床可出现低氧血症，而无心脏杂音。在双指标法筛查阴性者的随访过程中，发现了 35 例轻症 CHD 患者，考虑与轻症 CHD 患者心脏杂音不明显或无明显低氧血症有关，导致筛查假阴性，从而提示了随访的重要性。本研究项目中，94 例重症（严重型与危重型）CHD 患儿均得到及时治疗，大部分显著型 CHD 亦得到及时治疗，仅 4 例因病情过重而死亡，2020-2021 海南 0-1 岁儿童 CHD 的标准化死亡率为 1.93/10 万。据报道[21]：2004 年至 2018 年，中国 0-1 岁儿童死于先天性心脏病者 15969 例，2004 年至 2018 年，儿童先天性心脏病死亡率从 106.81/10 万降至 38.70/10 万。本省的 0-1 岁儿童 CHD 的标准化死亡率明显低于以上数据。另据相关报道[22]：延迟诊治的重症 CHD 病死率高达 27%。本省重症 CHD 的病死率为 4.26%（4/94），亦明显低。从而说明本项目的开展有利于及时诊治儿童 CHD，尤其是及时救治儿童重症 CHD，从而利于降低死亡率。

本适宜技术体系的优点在于（1）筛查基本覆盖海南，样本量大，筛查率高，具有代表性意义；（2）筛查机构、诊断机构、评估机构等分工明确，合作良好；（3）应用专门新生儿 CHD 筛查网络系统进行数据管理，并进行实时的监管、数据修订；（4）重症 CHD 患儿均得到及时治疗。不足之处在于（1）由于部分父母的不合作，并非所有活产新生儿都参与了本次调查，这可能导致海南省新生儿 CHD 患病率被低估；（2）尽管参与筛查人员接受了相同的医疗培训，但筛查方法的应用可能因筛查人员不同而有差异。

综上所述，通过这项新生儿 CHD 筛查-诊断-评估适宜技术在海南的推广应用，本研究发现双指标法（心脏听诊+POX）用于新生儿 CHD 筛查，具备无创、简便及易操作特点，而且敏感度、特异度高，适用于偏远地区的新生儿 CHD 筛查。建立新生儿 CHD 筛查-诊断-评估适宜技术体系有利于及时诊治儿童 CHD，尤其是及时救治儿童重症 CHD，利于降低死亡率，故此体系的建立有着重要的意义。

作者贡献：张笃飞提出主要研究目的及观察指标，负责研究的设计与可行性分析、数据分析与统计学处理，撰写论文初稿并对数据进行核对；张笃飞负责文章质量控制及审校，对文章整体负责；张笃飞、陈仁伟、莫泽来及羊玲共同负责项目开展中的筛查培训、质量管理、质量督导工作；王亚洲、王海凡负责数据收集、整理等。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］ ZHAO L,CHEN L,YANG T,etal.Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980-2019: a systematic review and meta-analysis of 617 studies[J].Eur J Epidemiol,2020,35(7):631-642.DOI: 10.1007/s10654-020-00653-0.

［2］ Hu XJ,MaXJ,ZhaoQM,etal.Pulseoximetry and auscultation for congenital heart disease detection[J]. Pediatrics,2017,140(4):e20171154. DOI: 10.1542/peds.2017-1154.

［3］ PLANA MN,ZAMORA J,SURESH G,etal.Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects[J].Cochrane Database Syst Rev,2018,3(3):CD011912.DOI : 10.1002/14651858.CD011912.pub2.

［4］ ABBAS A,EWER AK.New born pulse oximetry screening: A global perspective[J].Early Hum Dev, 2021,162:105457. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105457.

［5］ VENER DF,GAIES M,JACOBS JP,etal.Clinical Databases and Registries in Congenital and Pediatric Cardiac Surgery, Cardiology, Critical Care, and Anesthesiology Worldwide[J].World J PediatrCongenit Heart Surg,2017,8(1):77-87. DOI: 10.1177/2150135116681730.

［6］ MASSIN MM,DESSYH.Delayed recognition of congenital heart disease[J].Postgrad Med J,2006,82(969):468–470. DOI: 10.1136/pgmj.2005.044495.

［7］ PETERSON C,AILES E,RIEHLE-COLARUSSO T,etal.Late detection of critical congenital heart disease among US infants[J]. JAMA Pediatr,2014,168(4):361–370.DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4779.

［8］ RASHID U,QURESHI A,HYDER S,etal.Pattern of congenital heart disease in a developing country tertiary care center: Factors associated with delayed diagnosis[J].Ann Pediatr Cardiol,2016,9:210–215. DOI: 10.4103/0974-2069.189125.

［9］ MURNI IK,WIRAWAN MT,PATMASARI L,etal.Delayed diagnosis in children with congenital heart disease: a mixed-method study[J].BMC Pediatr,2021,21(1):191.DOI: 10.1186/s12887-021-02667-3.

［10］ STALLINGS EB,ISENBURG JL,AGGARWAL D,etal.Prevalence of critical congenital heart defects and selected co-occurring congenital anomalies,2014-2018: A U.S. population-based study[J].Birth Defects Res,2022 ,114(2):45-56.DOI: 10.1002/bdr2.1980.

［11］ PEI L,KANG Y, ZHAO Y,etal.Prevalence and risk factors of congenital heart defects among live births: a population-based cross-sectional survey in Shaanxi province,Northwestern China[J].BMC Pediatr,2017, 17(1):18. DOI: 10.1186/s12887-017-0784-1.

［12］ ZHANG X,SUN Y,ZHU J,etal.Epidemiology, prenatal diagnosis, and neonatal outcomes of congenital heart defects in eastern China: a hospital-based multicenter study[J].BMC Pediatr,2020, 20(1):416. DOI: 10.1186/s12887-020-02313-4.

［13］ QU Y,LIU X,ZHUANG J,etal.Incidence of congenital heart disease: the 9-year experience of the Guangdong registry of congenital heart disease, China[J].PLoS One,2016,11(7):e0159257.DOI: 10.1371/journal.pone.0159257.

［14］ XIE D,FANG J,LIU Z,etal.Epidemiology and major subtypes of congenital heart defects in Hunan Province, China[J].Medicine,2018,97(31):e11770. DOI : 10.1097/MD.0000000000011770.

［15］ ZHAO QM,LIU F,WU L,et al.Prevalence of Congenital Heart Disease at Live Birth in China[J].J

Pediatr, 2019,204:53-58. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.040.

[16] LIU Y,CHENS,Z üHLKEL,et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies[J].Int J Epidemiol,2019, 48(2):455-463.DOI: 10.1093/ije/dyz009.

[17] GBD 2017 CONGENITAL HEART DISEASE COLLABORATORS.Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J].Lancet Child Adolesc Health,2020,4(3):185-200.DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30402-X.

[18] SONG J,HUANG X,ZHAO S,et al. Diagnostic value of pulse oximetry combined with cardiac auscultation in screening congenital heart disease in neonates[J].J Int Med Res,2021,49(5):3000605211016137.DOI: 10.1177/03000605211016137.

[19] JULLIEN S.Newborn pulse oximetry screening for critical congenital heart defects[J].BMC Pediatr,2021, 21(Suppl 1):305. DOI: 10.1186/s12887-021-02520-7.

[20] DU C,LIU D,LIU G,etal.A Meta-Analysis about the Screening Role of Pulse Oximetry for Congenital Heart Disease[J].Biomed Res Int,2017,2017:2123918.DOI: 10.1155/2017/2123918.

[21] SHANG WJ,YE JL,PAN XP.The analysis on the change and trend of the congenital heart disease mortality rate in children aged 0-1 in China from 2004 to 2018[J].Zhonghua Yu Fang Yi XueZa Zhi,2020,54(11):1249-1254.DOI : 10.3760/cma.j.cn112150-20200218-00137.

[22] ECKERSLEY L,SADLER L,PARRY E,etal.Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease[J].Arch Dis Child,2016,101(6):516-520.DOI: 10.1136/archdischild-2014-307691.